

# **ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ**

Τζούλια Αττά – Πολίτου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Εργαστηρίου Αναλυτικής Χημείας  
Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Αθηνών

1

## **ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

Τοξικολογία είναι η επιστήμη που ασχολείται γενικά με τα δηλητήρια και ειδικότερα με :

- α.** τη μελέτη της φύσης και των ιδιοτήτων τους
- β.** την επίδρασή τους στα διάφορα βιολογικά συστήματα
- γ.** το μηχανισμό μέσω του οποίου εκδηλώνουν την τοξική τους δράση
- δ.** τη θεραπευτική αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων
- ε.** τις μεθόδους ανίχνευσής τους στα βιολογικά υλικά και σε διάφορα άλλα πειστήρια

2

## **ΟΡΙΣΜΟΣ**

### **Δηλητήριο ή τοξική ουσία**

είναι κάθε ουσία που μπορεί να προκαλέσει βλάβη της υγείας ή και θάνατο όταν με τον οποιοδήποτε τρόπο εισέλθει σε ζώντα οργανισμό.

3

### **Κλιμάκωση βλαπτικής ενέργειας σε συνάρτηση με την ποσότητα (δόση):**

Ανεπιθύμητη ενέργεια  
Παροδική διαταραχή λειτουργιών του οργανισμού  
Μόνιμη διαταραχή  
Οριστική κατάλυση θεμελιωδών λειτουργιών του οργανισμού (Θάνατος)

#### **Πρακτικά:**

#### **Δηλητήριο:**

βλάβη της υγείας ή και θάνατος σε εφάπαξ δόση  $\leq 50$  g

#### **Ισχυρό Δηλητήριο:**

βλάβη της υγείας ή θάνατος σε εφάπαξ δόση  $\leq 5$  g

4

## **ΟΡΙΣΜΟΣ**

**Φάρμακο** είναι κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που χορηγούνται στον άνθρωπο ή τα ζώα με σκοπό τη θεραπεία ή την πρόληψη ασθενειών, την ιατρική διάγνωση, την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών

**Όλα τα φάρμακα είναι δηλητήρια όταν λαμβάνονται σε υπερβολικές δόσεις**

(διάκριση θεραπευτικών, τοξικών, θανατηφόρων δόσεων)

5

## **Δηλητηρίαση**

καλείται η κλινική έκφραση της μη αντισταθμιζόμενης διαταραχής θεμελιώδους λειτουργίας του οργανισμού εξ αιτίας της παρουσίας σε αυτόν μιας τοξικής, ξένης προς αυτόν, χημικής συστάσεως ουσίας.

6

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

- Προϊστορικοί χρόνοι:
- Ο πρωτόγονος άνθρωπος είναι ενήμερος για τα φυσικά δηλητήρια
- Τα χρησιμοποιεί για την κατασκευή όπλων (επάλειψη των βελών των τόξων με δηλητήρια)
- Αρχαία Αίγυπτος : Πάπυρος του Ebers (1500 π.Χ) – συνταγές δηλητηρίων

7

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

- Αρχαία Ελλάδα :
- Σωκράτης (470 - 399 π.Χ) : δηλητηριάζεται με κώνειο
- Αρχαία κείμενα : ο όρος «φάρμακο» χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει ουσία που χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς αλλά και ως δηλητήριο
- Όμηρος:
- Ο Οδυσσέας προμηθεύεται από την Εφύρα δηλητήριο για τα βέλη του
  - Ο Ερμής σώζει τον Οδυσσέα από τα φίλτρα της Κίρκης με ειδικό αντίδοτο

8

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

- **Μιθριδάτης (123 - 63 π.Χ)** : πειραματιζόταν με εγκληματίες για ανακάλυψη αντιδότων. Εθισμός μετά από συνεχή λήψη δόσεων δηλητηρίων (Μιθριδατισμός)
- **Ρωμαϊκοί και μεσαιωνικοί χρόνοι** : χρήση δηλητηρίων για εγκληματικές ενέργειες κατά πολιτικών αντιπάλων
- Αδύνατη η διάγνωση των δηλητηριάσεων (μόνο νεκροψία)
- Τοφάνειο ύδωρ
- Δηλητήρια Βοργιών
- Αρσενικό και ενώσεις του
- Μίγματα φυτικών δηλητηρίων

9

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

- **Διοσκουρίδης (50 π.Χ)** : μελέτη “Materia Medica”(ταξινόμηση δηλητηρίων ανάλογα με προέλευση σε ζωϊκά, φυτικά, μεταλλικά και περιγραφή εμετικών στη θεραπεία δηλητηρίασης
- **Μαΐμονίδης (1135 – 1204 μ.Χ)** : μελέτη «Τα δηλητήρια και τα αντίδοτά τους»
- **Παράκελσος (1493- 1541 μ.Χ)** : θεώρηση της σημασίας της δόσης στη διάκριση μεταξύ θεραπευτικού και τοξικού αποτελέσματος

10

## **ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΣΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

- **Orfila** (1787 - 1853 μ.Χ) (Ισπανός):
- μελέτη “*Traite de Toxicologie*”( 1815 μ.Χ) :  
κατατάσσει τα δηλητήρια σε 6 κατηγορίες και  
προτείνει τρόπους ανίχνευσης των τοξικών  
ουσιών συμβάλλοντας στη Δικαστική  
Τοξικολογία
- Ραγδαία εξέλιξη αναλυτικών μεθόδων στο  
χώρο της Χημείας  
Συμβολή στην σύγχρονη Τοξικολογία  
(απομόνωση και προσδιορισμός τοξικών  
ουσιών σε βιολογικά υλικά)

11

## **ΚΛΑΔΟΙ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

- Δικαστική Τοξικολογία
- Κλινική Τοξικολογία
- Αναλυτική Τοξικολογία
- Βιομηχανική και Επαγγελματική Τοξικολογία
- Περιβαλλοντική Τοξικολογία
- Οικοτοξικολογία
- Πειραματική Τοξικολογία
- Γενετική Τοξικολογία
- Ρυθμιστική Τοξικολογία

12

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

- Φάρμακα
- Χημικές ουσίες στη βιομηχανία
- Περιβαλλοντικοί ρυπαντές
- Φυσικά δηλητήρια
- Γεωργικά δηλητήρια
- Οικιακά δηλητήρια

13

## ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΑ ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΑ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Σύμφωνα με :

1. χρήση (διαλύτες, εντομοκτόνα, συντηρητικά τροφών)
2. πηγή προέλευσης (ζώα, φυτά, συνθετικές χημικές ουσίες)
3. περιβάλλον στο οποίο χρησιμοποιούνται ή υπάρχουν (δηλητήρια στο οικιακό, εργασιακό, βιομηχανικό, γεωργικό περιβάλλον, στην ατμόσφαιρα κ.λ.π)
4. τοξικότητα στα διάφορα όργανα (καρδιοτοξικά, νεφροτοξικά, ηπατοτοξικά κ.λ.π)
5. χημική δομή (οργανοφωσφορικοί εστέρες, χλωριωμένα εντομοκτόνα, μεταλλικά δηλητήρια κ.λ.π)
6. δράση (καυστικά, διαβρωτικά, ασφυξιογόνα, καρκινογόνα)
7. Συνδυασμός των παραπάνω

14

## **ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΟΞΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ**

- οργανικά δηλητήρια
- μεταλλικά δηλητήρια
- αέρια δηλητήρια
- πτητικά δηλητήρια

15

## **ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Τύποι έκθεσης :

### **A. Οξεία έκθεση**

Ποσότητα ουσίας εισέρχεται εφάπαξ στον οργανισμό και οι τοξικές επιδράσεις (οξεία τοξικότητα) εκδηλώνονται αμέσως ή σε σύντομο χρονικό διάστημα

### **B. Χρονία ή επαναλαμβανόμενη έκθεση**

Μικρές ποσότητες της ουσίας λαμβανόμενες επανειλημμένα συσσωρεύονται στον οργανισμό και προκαλούν χρόνια τοξικότητα που εκδηλώνεται εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια μετά την έκθεση. Η συσσώρευση εξαρτάται από τη συχνότητα χορήγησης.

16



## **ΜΟΡΦΕΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**

### **A. Ανάλογα με τον τρόπο λήψης της ουσίας**

1. Τυχαία δηλητηρίαση :  
αποτέλεσμα οξείας έκθεσης σε ουσίες
2. Δηλητηρίαση από πρόθεση :
  - α. Εγκληματική ενέργεια
  - β. Αυτοκτονία

17

## **ΜΟΡΦΕΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**

### **B. Ανάλογα με τη διαγνωστική τους προσέγγιση**

1. Δηλητηρίαση από επίδραση γνωστού δηλητηρίου
2. Δηλητηρίαση από επίδραση αγνώστου ουσίας, ενδεχομένως δηλητηριώδους
3. Νοσηρή κατάσταση αγνώστου αιτιολογίας (τα συμπτώματα οφείλονται σε νόσο ή σε δηλητηρίαση;) Διαφορική διάγνωση

18

## **ΣΧΕΣΗ ΔΟΣΗΣ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ**

**Παράκελσος (1493 -1541 μ.Χ) :**

**Όλες οι ουσίες είναι δηλητήρια, δεν υπάρχει καμία που να μην είναι δηλητήριο. Η σωστή δόση μόνο διαφοροποιεί το φάρμακο από το δηλητήριο.**

**(«Η δόση κάνει το φάρμακο φαρμάκι»)**

19

### **Δόση**

**Είναι η ποσότητα της ουσίας που όταν εισαχθεί στον οργανισμό μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση βιολογικής απόκρισης (αντίδρασης)**

**Σχέση δόσης με αποτέλεσμα:**

- **απόκριση του βιολογικού συστήματος (dose - response)**
- **θεραπευτικό αποτέλεσμα (effective dose)**
- **τοξικό αποτέλεσμα (toxic dose)**
- **θανατηφόρο αποτέλεσμα (lethal dose)**

20

**Μέση θανατηφόρα Δόση LD 50  
(Lethal Dose 50%)**

**Εκφράζει την ποσότητα της καθαρής ουσίας που προκαλεί το θάνατο στο 50% των ελεγχόμενων πειραματοζώων**

21

**Μέση θανατηφόρα Δόση LD 50  
(Lethal Dose 50%)**

- **Η τιμή της LD 50 :**
  - α) διαφέρει στα διάφορα είδη πειραματοζώων**
  - β) ποικίλει ανάλογα με την οδό χορήγησης που χρησιμοποιείται**
  - γ) καθορίζεται με τη χρησιμοποίηση τουλάχιστον 10 ζώων για κάθε δόση**
  - δ) δεν αναφέρεται σε ιδιοσκευάσματα αλλά σε καθαρή ουσία**

22

### **Μέση θανατηφόρα Δόση LD 50 (Lethal Dose 50%)**

- Η LD 50 έχει ουσιαστική αξία στις εξής μόνο περιπτώσεις :
- **α.** Συγκρινόμενη με τις LD 50 άλλων ουσιών
- **β.** Στον προσδιορισμό της τοξικότητας μιας ουσίας ανάλογα με την οδό χορήγησης
- **γ.** Συγκρινόμενη με τις LD 50 άλλων ειδών πειραματοζώων

23

### **ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΔΟΣΗ LD 50**

Εξαιρετικά τοξικές	1 mg / Kg
Πολύ τοξικές	1 - 50 mg / Kg
Μετρίου τοξικότητας	50 – 500 mg / Kg
Ελαφρά τοξικές	0,5 – 5 g / Kg
Πρακτικά μη τοξικές	5 – 15 g / Kg
Σχεδόν ακίνδυνες	15 g / Kg

24

Όταν η ουσία λαμβάνεται με εισπνοή ή όταν η έκθεση του βιολογικού συστήματος γίνεται μέσω υδατικού περιβάλλοντος (π.χ. για τα ψάρια) προσδιορίζεται αντί της LD 50 η LC 50

**Μέση Θανατηφόρα Συγκέντρωση LC 50  
(Lethal Concentration 50%):**

Εκφράζει τη συγκέντρωση της ουσίας στον αέρα ή το νερό που προκαλεί το θάνατο στο 50% των ελεγχόμενων πειραματοζώων

25

**Μέση Αποτελεσματική Δόση ED 50  
(Effective dose 50%)**

Δόση που επιφέρει το επιθυμητό φαρμακολογικό – θεραπευτικό αποτέλεσμα (π.χ. αναλγησία) στο 50% των ελεγχόμενων ατόμων ή πειραματοζώων.

Χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του φαρμακευτικού αποτελέσματος δηλαδή της ωφελιμότητας ενός φαρμάκου

26

## **Μέση Τοξική Δόση TD 50 (Toxic dose 50%)**

**Δόση που επιφέρει τοξικά φαινόμενα και ανεπιθύμητες ενέργειες στο 50% των ελεγχόμενων ατόμων ή πειραματοζώων.**

**Χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του τοξικού αποτελέσματος**

27

## **Θεραπευτικός Δείκτης TI (Therapeutic Index)**

**Εκφράζει το όριο ασφάλειας μιας ουσίας. Όσο μεγαλύτερος ο TI τόσο μεγαλύτερο το όριο ασφαλούς χρήσης της ουσίας.**

$$TI = TD 50 / ED 50$$

$$TI = LD 50 / ED 50$$

**Βαθμός ασφάλειας μιας ουσίας = LD 1 / ED 99**

**Δείκτης χρονιότητας** : ο λόγος της LD 50 (mg/Kg/day) μετά από μια εφάπαξ δόση προς την LD 50 (mg/Kg/day) μετά από 90 ημέρες συνεχούς έκθεσης στην ουσία

28

**Οριακή Δόση  
(No observed Effect Level, NOEL)**

Δόση με την οποία ουδεμία ανεπιθύμητη ενέργεια ή αποτέλεσμα ή απόκριση του βιολογικού συστήματος παρατηρείται.

**Αποδεκτή Ημερήσια Πρόσληψη  
(Acceptable Daily Intake, ADI)**

$$ADI = NOEL \text{ (mg/Kg/day)} / 100 \text{ ή } 1000$$

Η ADI αποτελεί σημαντικό παράγοντα στον καθορισμό των ορίων της ασφαλούς πρόσληψης προσθετικών των τροφίμων και ρυπαντών (π.χ παρασιτοκτόνων, υπολειμμάτων κτηνιατρικών φαρμάκων κ.λ.π)

29

**ΤΟΞΙΚΗ ΔΡΑΣΗ**

**α) τοπική :**

τοπική βλάβη, ερεθιστική ή καυστική, ανάλογα με τη συγκέντρωση στους βλεννογόνους της πεπτικής οδού (π.χ. λήψη από το στόμα)

**β) συστηματική :**

1. είσοδος τοξικής ουσίας στον οργανισμό (π.χ. από το στόμα, με εισπνοή, από το δέρμα κ.λ.π.)
2. απορρόφηση της τοξικής ουσίας
3. είσοδος τοξικής ουσίας στο αίμα (γενική κυκλοφορία)
4. εκδήλωση τοξικότητας σε όργανα και ιστούς

30

## ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΔΟΣΗΣ - ΤΟΞΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

1. Ύπαρξη υποδοχέα με τον οποίο η ουσία επιδρά και προκύπτει βιολογική ανταπόκριση
2. Βαθμός ανταπόκρισης ανάλογος :
  - α. της συγκέντρωσης της ουσίας στη θέση αντίδρασης (όργανο – στόχος) και
  - β. του χρόνου παραμονής της στη θέση αντίδρασης
3. Η συγκέντρωση της ουσίας στη θέση στόχο σχετίζεται με τη δόση που χορηγήθηκε
4. Η ανταπόκριση σχετίζεται αιτιολογικά με την ουσία που χορηγήθηκε

31

## ΣΤΟΧΟΣ

### α) Ο στόχος είναι σαφώς καθορισμένος

Η τοξική ουσία εμφανίζει **εκλεκτική δράση** δηλαδή αλληλεπιδρά με σαφώς καθορισμένο στόχο π.χ. φυσιολογικό συστατικό του κυττάρου ή ένζυμο, μεταβάλλοντας τη σύστασή του σε βαθμό που παρεμποδίζεται η λειτουργική του αποστολή

### β) Ο στόχος δεν είναι σαφώς καθορισμένος

αναφέρεται αόριστα ως «υποδοχέας» με την έννοια της υποθετικής δομικής μονάδας ή τύπου ζώσας ύλης όπου η τοξική ουσία αντιδρά για να εκδηλώσει το βλαπτικό της αποτέλεσμα.

32



### Παραδείγματα γνωστών υποδοχέων:

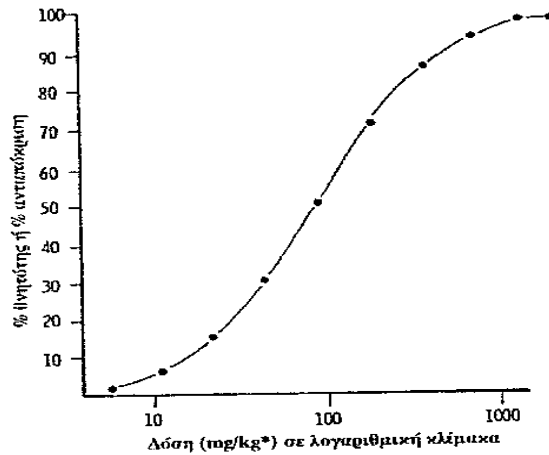
1. Αλληλεπίδραση CO με αιμοσφαιρίνη – σχηματισμός ανθρακυλαιμοσφαιρίνης
2. Αλληλεπίδραση κυανιούχων με οξειδάση του κυτοχρώματος

33

### **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΞΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ - ΥΠΟΔΟΧΕΑ**

- α) εξαρτάται από τον αριθμό των μορίων της ουσίας που συνδέονται με τον υποδοχέα
- β) Όσο περισσότερα μόρια της τοξικής ουσίας καταλαμβάνουν τις θέσεις του υποδοχέα τόσο μεγαλύτερη είναι και η τοξική δράση
- γ) **Μετά από κάποια υψηλή συγκέντρωση της ουσίας** καταλαμβάνονται **ΟΛΕΣ** οι θέσεις του υποδοχέα οπότε και **δεν παρατηρείται περαιτέρω μεταβολή (αύξηση) της τοξικής δράσης = ΚΟΡΕΣΜΟΣ**

34



*Εικ. Α.1. Τυπική καμπύλη δόσης - αποτελέσματος. Η επί % ανταπόκριση του οργανισμού ή η θνητότητα (επί %) των οργανισμών μιας ομάδος που εκτίθενται σε μια ουσία, συναρτάσει του λογαρίθμου (log) της δόσης <sup>(16)</sup>.*

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 8

35

**Μερικές φορές ο «υποδοχέας» για την εκδήλωση της τοξικής δράσης δεν έχει εντοπισθεί ή προσδιορισθεί επακριβώς (αποτελεί αφηρημένη έννοια)**

- Στην Φαρμακολογία, που μελετά τη φαρμακολογική δράση των θεραπευτικώς χορηγουμένων φαρμάκων, έχουν εντοπισθεί πολύ περισσότεροι υποδοχείς φαρμάκων απ' ό,τι στην Τοξικολογία.

- **Παραδείγματα :**

Η παρακεταμόλη (αναλγητικό) είναι γνωστό ότι προκαλεί ηπατική νέκρωση (όργανο στόχος το ήπαρ) αλλά δεν έχει εντοπισθεί αλληλεπίδρασή της με συγκεκριμένο υποδοχέα σύμφωνα με τον κλασικό ορισμό της έννοιας του υποδοχέα.

Στην περίπτωση αυτή:

Γνωστό το όργανο – στόχος

Άγνωστος ο υποδοχέας

36

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Toxicology, the basic science of poisons, Casarett and Doull's, 7<sup>th</sup> edition, Editor: Curtis D. Klaassen, McGraw-Hill Publishing Co., 2008.
2. Disposition of toxic drugs and chemicals in man, R.C. Baselt, 8<sup>th</sup> edition, Biomedical Publications, Foster City, CA, ISBN 978-0-9626523-7-0, 2008.
3. General and Applied Toxicology, B. Ballantyne, T. Marrs, T. Syversen (editors), 3<sup>rd</sup> edition, 2009.
4. Principles of drug action, A. Goldstein, L. Aronow, S. Kalman, 2<sup>nd</sup> edition, J. Wiley, editor.
5. The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman's, 11<sup>th</sup> edition, Laurence L. Brunton, editor in chief, John S.Lazo and Keith L. Parker, Associate editors, McGraw – Hill International editions.
6. Fundamental toxicology for chemists, J. Duffus and H. Worth, The Royal Society of Chemistry, 1996.
7. Τοξικολογία, Γ. Αγιουτάντη, Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, 1973.
8. Τοξικολογία, Α. Κουτσελίνη, Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, 2004.
9. Θέματα Τοξικολογίας, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1993
10. Θέματα Τοξικολογίας, Τεύχος Β, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1994
11. Τοξικολογία του ανθρώπου, Κ. Χουρδάκης, 2<sup>η</sup> έκδοση, University Studio Press, 2004.
12. Εγχειρίδιο δηλητηριάσεων, Π. Βλάχος, 1996, Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα.
13. Ανατομία και Φυσιολογία για νοσηλευτές, E. Pearce, Mosby editions, Μετάφραση Χ. Αβραάμ, 16<sup>η</sup> έκδοση, Εκδόσεις Πέργαμος, 1995.